Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

UNTERSUCHUNGEN MIT RADIOBENGALROT ÜBER DIE PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DER CHOLERESE

INAUGURAL — DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

DIETRICH GUSKAR

aus Leipzig

1963

Dekan: Prof. Dr. A. Windorfer

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 5. März 1963

Sonderdruck

Zeitschrift für

GASTROENTEROLOGIE

Klinik und Praxis der Verdauungskrankheiten

Herausgeber: N. Henning, Erlangen, Krankenhausstraße 12

Schriftleitung: K. Heinkel und E. Schmid, Erlangen, Krankenhausstraße

Verlag: Karl Demeter, Gräfelfing/München, Würmstraße 13

Jahrgang 3 (1965) Heft 1 23—27

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg)
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Die pharmakologische Beeinflussung der Cholerese Untersuchungen mit Radiobengalrot

Von G. KLEYENSTEIBER, D. GUSKAR und F. WOLF

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Choleretisch wirksame Pharmaka wurden bisher überwiegend tierexperimentell geprüft. Untersuchungen über den Gallefluß beim Menschen erfolgten an spontan und operativ angelegten Gallefisteln (6,8) oder durch Duodenalsondierungen mit einfachen Sonden oder der Doppelballonsonde nach *Bartelheimer* (2,7). Die physiologischen Verhältnisse werden dabei zwangsläufig beeinträchtigt.
Strahlungsmessungen über der Leber erlauben ohne Eingriff die Raffung und Exkretion mit Radioisotopen markierter leberpflichtiger Farbstoffe kontinuierlich zu beobachten. Von den bisher untersuchten Testsubstanzen zeigt J^{131}-Bengalrot, ein Fluoreszinfarbstoff, gut reproduzierbare Eigenschaften (1, 5, 9, 11, 12). Über 90% des Farbstoffes werden innerhalb der ersten 30 Min. nach intravenöser Injektion von der Leberzelle aufgenommen. Von der 30.—45. Minute post injectionem erfolgt der Abfall der Aktivitäts-Zeit-Kurve über der Leber entsprechend der Ausscheidung der Testsubstanz mit der Galle. Die Exkretion des Farbstoffes ist nur eine Teilleistung des Organs. Sie vermittelt aber eine vergleichend qualitative Information über die Cholerese.
In der vorliegenden Arbeit wurde die Beeinflussung der Exkretionsphase im J^{131}-Bengalrot-Test durch Präparate aus verschiedenen Gruppen choleretisch wirksamer Substanzen an Lebergesunden untersucht.

Methotik

211 Probanden zwischen 18 und 70 Jahren (Durchschnittsalter 42 Jahre) wurden frühestens 6 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme untersucht. Zur Auswertung kamen nur Patienten, die nach der Raffungsphase des J^{131}-Bengalrot-Tests und den übrigen klinischen Funktionsproben lebergesund waren. 5 Mikrocurie J^{131}-Bengalrot, gewichtsmäßig weniger als 0,1 mg, wurden i.v. gegeben. Zur Aktivitätsregistrierung über dem oberen Quadranten des rechten Leberlappens diente ein bleiabgeschirmter Szintillationszähler mit Ratemeter und Tintenschreiber*).
Bei der Auswertung wurde der Regressionskoeffizient des abfallenden Abschnittes der Aktivitäts-Zeit-Kurve bestimmt (11, 12). Zusätzlich verglichen wir die Mittelwerte der verschiedenen Gruppen für einzelne Zeitpunkte. Die Versuchsgruppen wurden einerseits dem Normalkollektiv, andererseits der Dehydrocholsäure-Gruppe gegenübergestellt. Die Wirkung der Dehydrocholsäure auf die Cholerese ist gut untersucht, so daß wir die Raffung und Ausscheidung von J^{131}-Bengalrot unter Einwirkung der verschiedenen Präparate hierauf bezogen.

* Szintillationszähler FH 451, Ratemetereinschub FH 518 als integrierendes Strahlungsmeßgerät mit zugehöriger Hochspannungsversorgung und Verstärkereinschub, Registriereinschub FH 452 der Firma Frieseke und Hoepfner GmbH Erlangen-Bruck.

Verwendete Substanzen: Dehydrocholsäure (*Decholin* [Riedel de Haen]) 2,0 g; ein Kombinationspräparat aus Temoe lavak und ätherischen Ölen (*Temoebilin* [Chemie-Werke Homburg]) 75 mg; Endomethylen-cyclohexenyl-aethylester (G 183 = *Felogen* [Asta-Werke]) 220 mg; I-Phenyl-1-hydroxyl-n-pentan, Dimethyl-n-octyl(β-benzylsäureester)-ammoniumbromid, Vitamin B_1, Nikotinsäureamid (A 5 – PC 1 = *Cholipin* [Dr. Karl Thomae GmbH]) 3 Perlen; 1-Phenyl-propanol (*Felicur* [Schering AG]) 0,3 g; Anetholtrition (SL 125 = *Felviten* [Chemie Grünenthal AG]) 12,5 mg; Fel tauri (*Felkreon* [Kali-Chemie AG]) 450 mg; Eisensalze natürlicher Gallensäuren (*Bilron* [Eli Lilly GmbH]) 650 mg; gallenwirksame Phytotherapeutika in Kombination (*Cholagogum vegetabile* [Natter-mann]) ca. 20 g; Heparin (*Liquemin* [Hoffmann-La Roche AG]) 10–20 000 E; Kalziumsalze niedermolekularer Sulphonsäuren (*Ichthophen* [Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermanni & Co]) 10 ml; Adenosin-Triphosphorsäure (*ATP* [Chemie-Werke Homburg AG]) 10 mg. Die injizierbaren Pharmaka wurden zu Untersuchungsbeginn unmittelbar vor dem J^{131}-Bengalrot (Zeitpunkt I) oder zum Zeitpunkt des Speichermaximums (Zeitpunkt II) appliziert, die übrigen Präparate 30 Min. vor Injektion der Testsubstanz oral verabreicht.

Ergebnisse

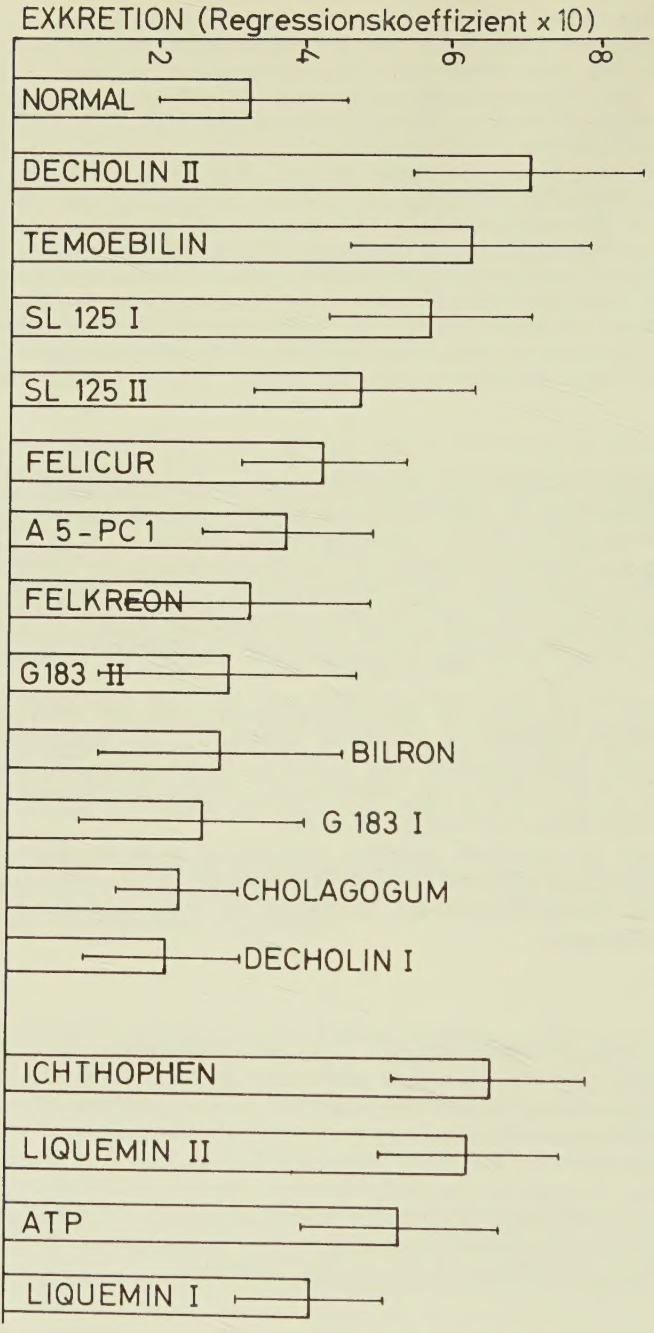
Tabelle I enthält die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen. Die Wirkung von Dehydrocholsäure als Bezugssubstanz kommt in einer kompetitiven Verdrängung von J^{131}-Bengalrot in der Leberzelle zum Ausdruck (3, 9, 11, 12). Man sieht einen verzögerten Aktivitätsanstieg, ein verspätetes Maximum um eine signifikant verlangsamte Ausscheidung, wenn J^{131}-Bengalrot sofort nach Decholin gegeben wird. Ist dagegen der Farbstoff bereits in der Leberzelle gerafft, so führt Dehydrocholsäure zu einer signifikant beschleunigten Abgabe als Zeichen vermehrter Cholerese.

2,0 g Decholin – appliziert im Speichermaximum – hat mit einer auf 216% der Norm erhöhten Ausscheidung die größte Wirkung. Einen ähnlichen Effekt zeigt Ichthophen mit einer Exkretion von 203% der Norm, Liquemin mit 194%, Temoebilin mit 193%, Felviten mit 176% und ATP mit 167%. Einen geringen oder fehlenden Effekt bieten die übrigen Präparate.

Vergleicht man die einzelnen geprüften Substanzen, so ist die beschriebene Dissoziation der Exkretion bei Gabe von Dehydrocholsäure vor Radiobengalrot und zum Zeitpunkt des Speichermaximums auffallend. Sie wird bei keinem der anderen Präparate beobachtet.

Diskussion

Choleretika und eine Reihe weiterer Pharmaka beeinflussen die zweite Phase des J^{131}-Bengalrot-Tests, entsprechend der Exkretion dieser Testsubstanz aus der Leberzelle. Die Auswertung erfolgt rein deskriptiv unter Annahme eines linearen Regressionskoeffizienten der abfallenden Impulszeitkurve. Dieses Vorgehen scheint für die Anfangszeit der Exkretion zweckmäßig (12). Alle Werte wurden mit der Normalgruppe hinsichtlich der Ruheexkretion von J^{131}-Bengalrot und mit der Dehydrocholsäure II-Gruppe hinsichtlich der provozierten Ausscheidungssteigerung verglichen. Eine statistische Berechnung brachte bei einzelnen Präparaten signifikante Unterschiede zwischen der Exkretion in Ruhe und nach Pharmakagabe.



Mittelwerte der J^{131}-Bengalrot-Exkretion, ausgedrückt durch den Regressionskoeffizienten bei den geprüften Substanzen.

⊏⊐ = Mittelwert der Versuchsgruppe
⊢⊣ = Standardabweichung

Versuchsgruppe	Zahl der Fälle	Regressionskoeffizient		Relative Exkretion		Signifikanz unterschiedlicher Exkretion im Mittelwertvergl.
		Mittelwert	Standardabweichung	% der Norm	% Decholin	
Normal	44	0,326	0,127	**100,0**	46,1	–
Decholin*) I	11	0,212	0,110	65,0	30,0	++
Decholin*) II	9	0,706	0,156	216,6	**100,0**	++
Temoebilin	12	0,630	0,166	193,0	89,1	++
Felogen*) I	5	0,269	0,146	82,5	38,0	–
Felogen*) II	5	0,305	0,172	94,6	43,2	–
Cholipin	13	0,382	0,117	117,0	54,0	–
Felicur	16	0,430	0,110	132,0	60,9	–
Felviten*) I	15	0,574	0,139	176,0	81,4	++
Felviten*) II	9	0,479	0,147	146,9	67,9	+
Felkreon	7	0,333	0,163	102,1	47,1	–
Bilron	10	0,296	0,168	82,5	42,0	–
Cholagogum	11	0,239	0,135	73,3	33,9	–
Liquemin*) I	9	0,417	0,109	127,9	59,0	++
Liquemin*) II	10	0,635	0,167	194,9	90,0	++
Ichthophen*)	12	0,662	0,164	203,0	94,0	++
ATP*)	13	0,546	0,135	167,5	77,2	++

Tabelle I: Mittelwerte des Regressionskoeffizienten, der Standardabweichung und der relativen Exkretion (bezogen auf den Mittelwert der Normal- und der Dehydrocholsäure II-Gruppe) für die einzelnen Versuchsgruppen sowie Signifikanzprüfung auf unterschiedliches Verhalten gegenüber der Normalgruppe im Mittelwertvergleich (++ = Irrtumswahrscheinlichkeit $< 1\%$, + = Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$).

Die Befunde vermitteln Informationen über die Beeinflussung einer Teilfunktion der Cholerese durch verschiedene Substanzen. Besonders bemerkenswert ist die ausgeprägt positive Wirkung von Ichthophen, Liquemin und Adenosin-Triphosphat. Diese Substanzen werden im klassischen Sinne nicht als spezifische Choleretika angesehen. Die Deutung eines fehlenden positiven Effektes bei typischen „Choleretika" ist schwierig. Man muß dabei sicher berücksichtigen, daß, wie bereits betont, nur eine Teilfunktion der Leber geprüft wurde. Die Isotopenmethode bedingt hinsichtlich der Meßtechnik keine wesentlichen Störfaktoren der Körperfunktion.
Bei der Wertung der therapeutischen Konsequenzen möchten wir zurückhaltend sein. In dieser Untersuchungsreihe wurden ausschließlich die Ergebnisse von klinisch Lebergesunden mitgeteilt. Es bleibt zu prüfen, ob auch Kranke mit gestörter Gallesekretion in gleicher Weise reagieren.

* intravenös applizierte Pharmaka

Zusammenfassung:

Der Einfluß verschiedener Pharmaka auf die J^{131}-Bengalrot-Exkretion aus der Leber wurde in 167 Untersuchungen an klinisch Lebergesunden geprüft. Decholin (injiziert zum Zeitpunkt des Speichermaximums), Ichthophen, Liquemin, Temoebilin, Felviten und Adenosin-Triphosphat wiesen eine signifikant um mehr als 50% gegenüber der Norm beschleunigte Ausscheidung der Testsubstanz auf. Eine deutliche Dissoziation der Wirkung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion war nur für Dehydrocholsäure nachweisbar. Felogen, Cholipin, Felicur, Felkreon, Bilron und Cholagogum vegetabile ließen eine geringere oder keine Beeinflussung der Farbstoffausscheidung erkennen.

Literatur

1. *Englert E. jr., B. A. Burrows* and *F. I. Ingelfinger:* J. Lab. clin. Med. *56* (1960) 181. — 2. *Kalk H.* und *Branisteanu:* Naunyn-Schmiedebergs's Arch. exp. Path. Pharmak. *166* (1932) 555. — 3. *Lang N.:* Klin. Wschr. *37* (1959) 931. — 4. *Lowenstein J. M.:* Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. *93* (1956) 377. 5. *Meurman L.:* Acta med. scand. 167, Suppl. *354* (1960) 7. — 6. *Mollowitz G.:* Langenbecks Arch. klin. Chi. *291* (1959) 359. — 7. *Ritter U.:* Dtsch. Med. Journal *12* (1959) 396. — 8. *Rundle F. F., M. H. Cass, B. Robson* and *M. Middleton:* Surgery 37 (1955) 903. — 9. *Strubelt O., K. Tillisch* und *F. Wolf:* Med. exp. *9* (1963) 341. — 10. *Taplin G. V., O. Meredith* and *H. Kade:* L. Lab. & clin. Med. *45* (1955) 665. — 11. *Wolf F., G. Kleyensteiber* und *N. Henning:* Klin. Wschr. *38* (1960) 33. — 12. *Wolf F.* und *G. Kleyensteiber:* Ges. inn. Med. 67. Kongreß 1961.

Dr. G. Kleyensteiber, Dr. D. Guskar, Priv. Doz. Dr. F. Wolf, Med. Univ. Klinik, Erlangen, Krankenhausstr. 12.

LEBENSLAUF

Am 4. April 1936 wurde ich, Ernst-Erich Hellmuth Dietrich Guskar als zweiter Sohn des Stabsarztes Dr. med. Erich Guskar und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Rausch in Leipzig geboren.

Meine Jugendzeit verlebte ich in Leipzig und Königsberg/Bay., wo ich auch die Volksschule besuchte. Im September 1947 trat ich in das Humanistische Gymnasium in Haßfurt/Main ein und erhielt im Juli 1956 das Reifezeugnis dieser Anstalt.

Im November 1956 begann ich mein Medizinstudium zunächst an der Universität München und wechselte nach dem 2. Semester an die Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen über. Hier legte ich im April 1959 das Physikum und am 2. August 1962 das medizinische Staatsexamen ab.